

Judith Koch  
Dr. sc. hum.

## **Molekularbiologische, proteinchemische und immunhistologische Charakterisierung der keratinozytären Aktivierungsmarker pKe#165/hPlck2 und pKe#169/hVAT-1**

Geboren am 23.03.1970 in Erbach/Odw.  
Reifeprüfung am 19.05.1989 in Michelstadt/Odw.  
Studiengang der Fachrichtung Chemie (Diplom) vom WS 1992/1993 bis WS 1997/1998  
Vordiplom am 30.09.1994 an der Technischen Universität Darmstadt  
Diplom am 12.11.1997 an der Technischen Universität Darmstadt

Promotionsfach: Immunologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. M. D. Kramer

Die funktionellen und phänotypischen Veränderungen epidermaler Keratinozyten bei der Reparatur epidermaler Läsionen werden unter dem Begriff "Aktivierung" zusammengefasst. Die Keratinozytenaktivierung beruht auf einem veränderten Genexpressionsmuster. Die Analyse des Genexpressionsmusters in einem *in vitro* Modellsystem der Keratinozytenaktivierung führte zur Identifikation zweier in diesem Zusammenhang unbekannter Moleküle: pKe#165 und pKe#169. Diese wurden in der vorliegenden Arbeit charakterisiert. pKe#165 entspricht dem humanen Pleckstrin 2 (hPlck2) und pKe#169 dem humanen *vesicle amine transport*-Protein VAT-1 (hVAT-1). Für die Untersuchung von pKe#165/hPlck2 bzw. pKe#169/hVAT-1 wurden poly- und monoklonale Antikörper hergestellt und charakterisiert. Kultivierte Keratinozyten exprimierten sowohl pKe#165/hPlck2 als auch pKe#169/hVAT-1. Durch TGFβ<sub>1</sub> wurde die Expression von pKe#165/hPlck2 und pKe#169/hVAT-1 induziert. Calcium inhibierte den Effekt von TGFβ<sub>1</sub>. Vergleichende immunhistologische Untersuchungen an Normalhaut und läsionaler Haut bullöser Dermatosen (*bullöses Pemphigoid* [BP], *Pemphigus vulgaris* [PV] und *Epidermolysis bullosa dystrophica* [EBD]) wurden durchgeführt. pKe#165/hPlck2 war sowohl beim PV (2 von 3 Patienten) als auch beim BP (2 von 4 Patienten) in Keratinozyten der epidermalen Läsion nachweisbar. Die Expression war auf basale Keratinozyten beschränkt. In Normalhaut und bei der genetisch bedingten EBD war pKe#165/hPlck2 nicht nachweisbar. pKe#169/hVAT-1 war in läsionalen Keratinozyten bei BP nachweisbar, nicht aber in läsionalen Keratinozyten bei PV, EBD bzw. in Keratinozyten normaler Epidermis. Die Expression von pKe#165/hPlck2 in COS-Zellen führte zur Abregulation des Zelladhäsionsproteins N-Cadherin sowie zur Aufregulation des Transkriptionsfaktors Jun. Die in dieser Arbeit vorgelegten Daten belegen die mögliche Bedeutung von pKe#165/hPlck2 und pKe#169/hVAT-1 bei der Aktivierung von Keratinozyten in der epidermalen (Patho-) Physiologie.